

BG

# **Insoluble polymers with controllable biodegradation, process for their production and biomaterials containing them.**

Patent Number: EP0057116

Publication date: 1982-08-04

Inventor(s): FAUVARQUE JEAN-FRANCOIS; DUBUISSON DOMINIQUE NEE JUANES

Applicant(s): LIGATURES PETERS (FR); LORCA MARIN S A (ES); SERAG WIESSNER CATGUTFABRIEKEN (DE)

Requested Patent: EP0057116

Application Number: EP19820400028 19820108

Priority Number(s): FR19810001400 19810126

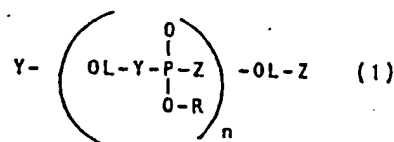
IPC Classification: C08G79/04 ; C08G63/68 ; C08G63/76 ; A61L17/00 ; A61L15/00

EC Classification: A61L15/04 , A61L17/00B4H , C08G79/04 , A61L27/00E5, C08G63/692

Equivalents: FR2498612

## **Abstract**

The polymers consist of difunctional oligomers combined by bridging of the phosphate type, of general formula I



where:  $n \geq 2$

OL denotes an appropriate oligomer,

Y and Z denote the two functional groups of the oligomer which can be identical or different and which may be the groups OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>1</sub>H, R<sub>1</sub> being a substituted or unsubstituted alkyl group, and

R denotes a cation, a hydrogen atom or an alkyl, aryl or aralkyl group, substituted or otherwise.

Application to the production of biomaterials such as threads, prostheses and dressings.

⑫

**DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑳ Numéro de dépôt: 82400028.5

㉔ Date de dépôt: 08.01.82

㉑ Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 08 G 79/04**  
**C 08 G 63/68, C 08 G 63/76**  
**A 61 L 17/00, A 61 L 15/00**

③① Priorité: 26.01.81 FR 8101400

④③ Date de publication de la demande:  
04.08.82 Bulletin 82/31

⑧④ Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE IT LI NL

⑦① Demandeur: LIGATURES PETERS  
11 bis, rue Chapon  
F-93302 Aubervilliers Cedex(FR)

⑦① Demandeur: LORCA MARIN S.A.  
7 Avenue Alfonso Xsabe  
Murcie(ES)

⑦① Demandeur: SERAG-WIESSNER CATGUTFABRIKEN  
G.m.b.H.  
  
D-8674 Nalla / Bayern(DE)

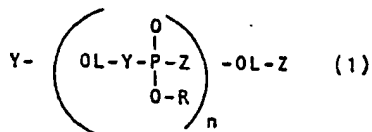
⑦② Inventeur: Fauvarque, Jean-François  
6, rue Joseph Bara  
F-75006 Paris(FR)

⑦② Inventeur: Dubuisson, Dominique née Juanes  
170, Avenue St-Maurice  
F-34250 Palavas(FR)

⑦④ Mandataire: Phélip, Bruno et al,  
c/o Cabinet Harlé & Phélip 21, rue de La Rochefoucauld  
F-75009 Paris(FR)

⑤④ Polymères insolubles à biodégradabilité réglable à volonté, leurs procédés de préparation et biomatériaux les comprenant.

⑤⑦ Polymères à biodégradabilité réglable à volonté  
Ils sont constitués d'oligomères bifonctionnels réunis par pontage du type phosphate, de formule générale I



où :  $n \geq 2$

OL représente un oligomère approprié  
 Y et Z représentent les deux fonctions de l'oligomère, lesquelles peuvent être identiques ou différentes, et qui peuvent être les groupes OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>1</sub>H, R<sub>1</sub> étant un groupe alkyle substitué ou non, et  
 R représente un cation, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, aryle, aralkyle, substitués ou non.  
 Application à la réalisation de biomatériaux tels que fils, prothèses et pansements.

Polymères insolubles à biodégradabilité réglable à  
volonté, leurs procédés de préparation et biomatériaux les  
comprenant.

La présente invention est relative à de nouveaux  
5 polymères à biodégradabilité réglable à volonté, à  
leurs procédés de préparation et à leur application  
en tant que biomatériaux.

Le terme "biodégradabilité" employé dans la  
présente invention, est utilisé dans le sens le plus  
10 large, à savoir la faculté pour un polymère de pou-  
voir être hydrolysé et résorbé dans un milieu biolo-  
gique, et notamment au sein d'un organisme vivant.

La qualité des biomatériaux utilisés dans le  
domaine médico-chirurgical (tels que fils pour sutu-  
15 res par exemple), a nettement progressé ces derniè-  
res années. Pendant très longtemps, ces fils ont été  
préparés à partir de catgut, lin, soie, argent, etc...  
Ces différents matériaux présentaient des inconvénients  
plus ou moins graves: s'ils étaient résorbables  
20 (comme par exemple le catgut), ils provoquaient des  
réactions défavorables dans l'organisme vivant, par-  
fois même des complications graves consécutives à  
leurs caractéristiques antigéniques; d'autres matériaux,  
tels que les fils de lin, de soie ou d'argent, étaient  
25 peu ou pas du tout résorbables. Aussi, de très nom-  
breux produits de remplacement à base de polymères  
synthétiques ont été proposés. Ainsi, ont été préco-  
nisés par exemple:

- des polymères et copolymères d'acide lactique
- 30 [brevets français 1.478.694 et 1.478.695 (1966)]/,
- des polyesters de  $\beta$ -hydroxyacides [brevet améri-  
cain 3.225.766 (1962)]/,
- des esters polyhydroxyacétiques [brevet français  
1.412.957 (1966)]/

-des amino-triazoles polymères [brevet américain 3.809.683 (1973)]

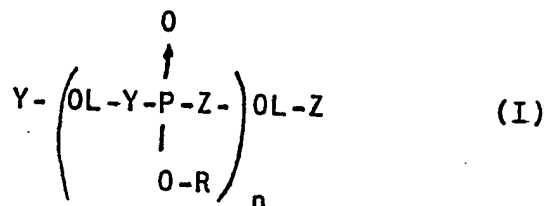
-des copolyoxalates [brevet américain 4.141 087 (1979)] et d'autres matériaux encore.

5 Ces différents biomatériaux présentent des propriétés uniformes, peuvent être stérilisés, sont absorbés par les tissus vivants, sont facilement manipulables. Leurs caractéristiques mécaniques sont toutefois variables; plus ou moins bonne solidité au  
10 nouage, plus ou moins bonne résistance à la traction. Certains des biomatériaux proposés sont difficilement filables, aucun des biomatériaux de l'art antérieur ne présente une biodégradabilité variable et réglable à volonté.

15 La présente invention s'est par conséquent donné pour but de pourvoir à un procédé et à un biomatériau qui répondent mieux aux nécessités de la pratique que les procédés et les biomatériaux de l'art antérieur, notamment en ce qu'ils réunissent à la  
20 fois:

-une très bonne faculté de filage et de façonnage,  
-de très bonnes caractéristiques de manipulation,  
-une très bonne solidité initiale, et la faculté de former des noeuds chirurgicaux tenant parfaitement  
25 -et une biocompatibilité totale, ainsi qu'une biodégradabilité variable et réglable à volonté.

La présente invention a pour objet des polymères insolubles à biodégradabilité réglable à volonté, caractérisés en ce qu'ils sont constitués d'oligomères bifonctionnelles réunis par pontage du type phosphate de formule générale I ci-après:



5 où :  $n \geq 2$

OL représente un oligomère approprié  
Y et Z, représentent les deux fonctions de l'oligomère, lesquelles peuvent être identiques ou différentes, et qui peuvent être les groupes OH,  
10  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NR}_1\text{H}$ ,  $\text{R}_1$  étant un groupe alkyle substitué ou non, et

R représente un cation, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, aryle ou aralkyle, substitués ou non.

15 Suivant un mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention, les oligomères OL formant le polymère sont identiques.

20 Suivant un autre mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention, les oligomères formant le polymère sont de nature différente.

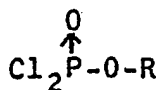
En alliant les ponts phosphate avec des oligomères choisis pour leurs qualités mécaniques, la demanderesse a pu réaliser des polymères biodégradables de qualité exceptionnelle, satisfaisant à tous les critères exigibles des polymères utilisés dans un domaine  
25 aussi délicat qu'est le domaine médico-chirurgical.

Conformément à l'invention, les oligomères sont choisis de préférence dans le groupe qui comprend le polyéthylène-téréphtalate (PET), et le polybutylène-téréphtalate (PBT).  
30

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des polymères à biodégradabilité réglable conformes à l'invention, caractérisé en ce

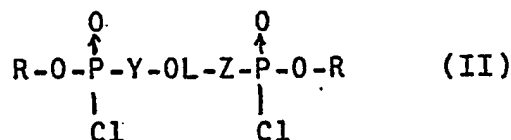
qu'on fait réagir sur un oligomère bifonctionnel, un agent de phosphorylation, et en ce qu'on procède à la polycondensation et à l'élimination de l'excès de l'agent de phosphorylation.

- 5 Conformément à l'invention, on fait par exemple réagir sur l'oligomère bifonctionnel en quantités au moins stoechiométriques, le phosphodichlorure.



pour obtenir le produit de formule II ci-après:

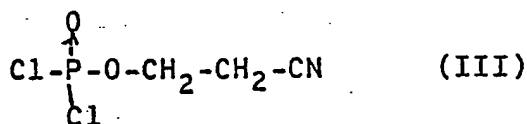
10



où:

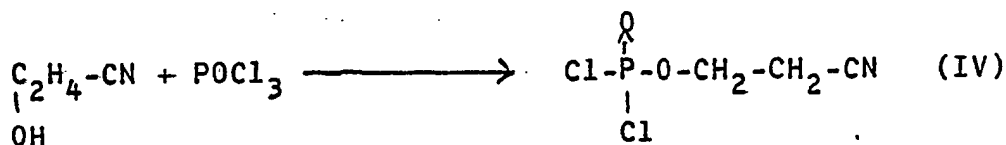
Y, Z et R sont tels que définis précédemment.

- 15 Suivant un mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention, l'agent de phosphorylation formant le pont phosphate est constitué par le composé de formule III ci-après:



20

obtenu en traitant le cyanoéthanol par un oxytrihalo-génure de phosphore, suivant la réaction



25

Il suffit de remplacer ensuite le groupe  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$  par un groupe R convenablement choisi (le choix de R dépendant du degré et de la rapidité d'hydrolyse et de résorption désirés).

- 30 Suivant un mode de réalisation avantageux de procédé objet de la présente invention, la polycondensation est effectuée dans un solvant à haut point

d'ébullition, la température, la pression et la durée de la réaction étant fonction du nombre de ponts susceptibles d'être hydrolysés que l'on désire obtenir.

Suivant une modalité particulière de ce  
5 mode de réalisation, la polycondensation est effectuée en présence d'un catalyseur pris dans le groupe qui comprend le tétrabutylate de titane et l'oxyde d'antimoine.

La présente invention, a également pour  
objet, les produits insolubles utilisables en tant que biomatériaux,  
10 tels que fils, prothèses, pansements, obtenus et façonnés à partir de polymères conformes à l'invention.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre.

15 La présente invention vise particulièrement les procédés de préparation de polymères à biodégradabilité variable et réglable à volonté, les polymères et les biomatériaux obtenus, ainsi que les moyens propres à la mise en oeuvre de ces procédés, les procédés d'ensemble et les  
20 chaînes de fabrication dans lesquels sont inclus les procédés conformes à la présente invention, de même que les objets constitués par, ou contenant, les polymères conformes à la présente invention.

L'invention pourra être mieux comprises à  
25 l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de préparation et à des caractéristiques de polymères conformes à la présente invention.

Il doit être bien entendu, toutefois, que les différents exemples et caractéristiques sont donnés uniquement à titre  
30 d'illustration de l'objet de l'invention, mais n'en constituent en aucune manière une limitation.

EXEMPLE 1- SYNTHÈSE DES OLIGOMÈRES(PET)

Synthèse du monomère: dans un ballon tricol de 500 cm<sup>3</sup>, on mélange 105g de diméthyltéréphtalate recristallisé dans le méthanol, 150g d'éthylèneglycol  
 5 distillé sur sodium, 155 mg d'acétate de calcium et 20 cm<sup>3</sup> de méthanol. On monte la température à 140-150°C sous azote en 30 minutes et on maintient à cette température pendant 30 minutes. On chauffe ensuite le mélange à 180°C pendant 4 heures. On  
 10 élimine l'excès d'éthylèneglycol par distillation. On laisse refroidir, on ajoute un catalyseur et on chauffe sous agitation pour homogénéiser.

Synthèse de l'oligomère: on coule le mélange précédent à l'état fondu dans le réacteur de  
 15 polycondensation. On maintient le mélange à 285°C, sous vide poussé, pendant un temps variable, pour avoir l'oligomère de masse voulue.

Le tableau I ci-dessous donne le rapport de la masse moléculaire  $M_n^*$  obtenue en fonction des conditions opératoires (les oligomères proviennent du  
 20 même stock de monomères).

TABLEAU I

	Conditions	$M_n^*$
	2 h sous 1 mm à 285°C	3500
25	2 h sous 0,1 mm à 285°C	4800
	3 h 30 sous 0,1 mm à 285°C	5600
	$\frac{1}{2}$ h sous 20 mm à 285°C	1700
	$\frac{1}{2}$ h sous 10 mm et 1 h sous 0,5 mm à 285°C	3800

—15  $M_n^*$  est mesuré par viscosimétrie dans l'o-chloro-phénol à 25°C  $M_n^* = 38000 \text{ } l^{-n} \text{ } 7^{1,3}$ .



EXEMPLE 2-SYNTHESE DU CYANOETHYLPHOSPHODICHLORURE

On ajoute le 3-hydroxypropionitrile à un très large excès d'oxychlorure de phosphore à 0°C. On maintient deux heures à 0°C, puis on élimine l'excès de  $\text{POCl}_3$  et on distille le réactif à 30°C

5 sous 0,1 mm. Rendement : 40%

RMN 2 triplets 2,8 ppm et 3,8 ppm.

IR Bande CN  $2250 \text{ cm}^{-1}$ .

EXEMPLE 3-SYNTHESE DE PET RELIES PAR DES PONTS  
CYANOETHYLPHOSPHATE

10 60g d'oligomère polyéthylènetéréphtalate ( $M_n = 2300$ ) sont traités par 11,5 g de cyanoéthylphosphodichlorure une nuit à 80°C, puis 7 heures sous 30 mm de Hg à 90°C. On filtre le solvant et on sèche le TEP diphosphoryle. On ajoute un solvant

15 lourd tel que le bromonaphtalène et on procède à la polycondensation dans un tube à 270°C pendant une heure sous vide progressif jusqu'à 20 mm de Hg, puis pendant 3 h 30 sous 0,1 mm de Hg. On obtient un polymère de  $M_n = 22000$ .

20 Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  1 pic à 1,65 ppm.

Un polymère de ce type a été filé. Pour  $M_n = 13000$ , la résistance à la traction est supérieure à 10g pour un diamètre de 80  $\mu$ .

EXEMPLE 4-SYNTHESE DE PET RELIES PAR DES PONTS25 PHOSPHATE SEL DE SODIUM

Le produit obtenu dans l'exemple précédent, est traité par une base dans un solvant polaire, tel que le tertioamylate de sodium dans l'HMPT en quantité stoechiométrique, pendant une heure à 80°C. Le

30 produit final est précipité par addition d'heptane. On vérifie que dans cette étape, la masse moléculaire moyenne ne varie pas sensiblement.

TABLEAU II

HYDROLYSE DU POLYMERE SOUS FORME D'UNE POUDRE ET  
D'UN FIL IN. VITRO

L'hydrolyse a été conduite à 80°C dans le tampon  
de Michaelis, pH= 7,3. Elle a été contrôlée par la  
mesure de masse

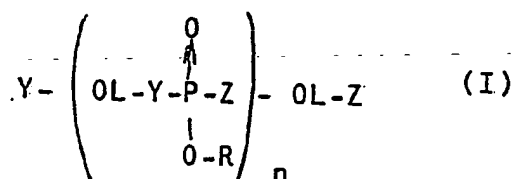
Objet	Formule	Masse molé- culaire	Masse molé- culaire après
10 Poudre	$\begin{array}{c} \text{O} \\   \\ \text{F(TEP)}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{F}_n \\   \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN} \end{array}$	Mn = 8300	10 jours Mn = 5000
	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{F(TEP)}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{F}_n \\   \\ \text{ONa} \end{array}$	Mn = 8300	3 jours Mn = 5000
15 Fil(dia- mètre: 80 $\mu$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{F(TEP)}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{F}_n \\   \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN} \end{array}$	Mn = 13000	4 jours Mn = 9300

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'inven-  
tion ne se limite nullement à ceux de ses modes de  
mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui  
viennent d'être décrits de façon plus explicite; elle  
en embrasse au contraire toutes les variantes qui  
peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière,  
sans s'écarter du cadre, ni de la portée de la présen-  
te invention.

REVENDEICATIONS

1. Polymères à biodégradabilité réglable à volonté, caractérisés en ce qu'ils sont constitués d'oligomères bifonctionnels réunis par pontage du type phosphate, de formule générale I

5



où  $n \geq 2$

OL représente un oligomère approprié

10 Y et Z représentent les deux fonctions de l'oligomère, lesquelles peuvent être identiques ou différentes, et qui peuvent être les groupes OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>1</sub>H, R<sub>1</sub> étant un groupe alkyle substitué ou non, et

15 R représente un cation, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, aryle ou aralkyle, substitués ou non.

2. Polymère selon la revendication 1, caractérisé en ce que les oligomères OL formant le polymère, sont identiques.

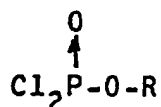
20 3. Polymère selon la revendication 1, caractérisé en ce que les oligomères formant le polymère, sont de nature différente.

4. Polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les oligomères sont  
25 choisis dans le groupe qui comprend le polyéthylène-téréphtalate (PET) et le polybutylène-téréphtalate (PBT).

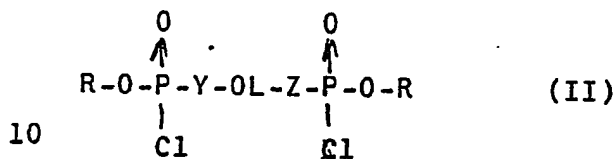
5. Procédé de préparation des polymères selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce  
30 qu'on fait réagir sur un oligomère bifonctionnel, un agent de phosphorylation et en ce qu'on procède à la polycondensation et à l'élimination de l'excès de l'agent de phosphorylation.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'on fait réagir sur l'oligomère bifonctionnel, en des quantités au moins stoechiométriques, le phosphodichlorure

5



pour obtenir le produit de formule II ci-après:

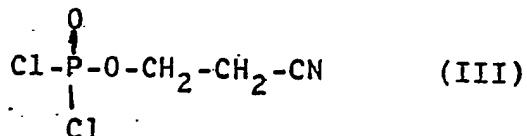


10

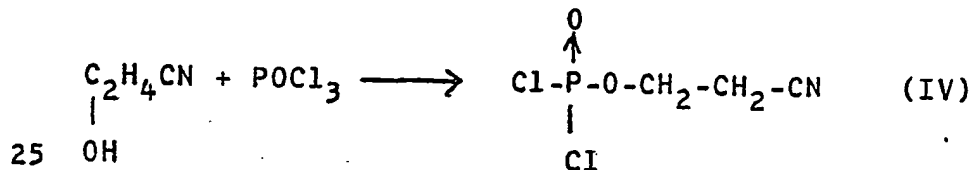
où:

Y, Z et R sont tels que définis précédemment.

7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'agent de phosphorylation formant le pont phosphate est constitué par le composé de formule III ci-après:



20 obtenu en traitant le cyanoéthanol par un oxytrihalogénure de phosphate, suivant la réaction:



25

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisé en ce que la polycondensation est effectuée en présence d'un catalyseur pris dans le groupe qui comprend le tétrabutylate de titane et l'oxyde d'antimoine.

30

9. Biomatériaux, tels qu fils, prothèses et pansements, caractérisés en ce qu'ils comprennent des polymères selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.